

El impacto de tener las "Piernas Inquietas": Avances en el diagnóstico y tratamiento de una patología prevalente, pero subdiagnosticada

Dr. Marcelo Miranda C.
Departamento de Neurología, Clínica Las Condes.

Resumen

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) se caracteriza por una sensación desagradable en las piernas que lleva a la imperiosa necesidad de moverlas. Ocurre en reposo y es de preferencia nocturna. Su frecuencia varía entre 2-15% de la población general adulta y 20-30% en pacientes urémicos en diálisis. A nivel nacional se da una frecuencia estimativa de 13% en la población general adulta y 27% en los pacientes urémicos en diálisis.

OBJETIVO

Analizar recientes avances en el estudio y tratamiento del SPI. Se analiza la fisiopatología del síndrome en base a una hipofunción dopaminérgica y las diversas alternativas de sustitución dopaminérgica disponible. En nuestro medio, el SPI es tan frecuente como en series internacionales y está subdiagnosticado. Esta revisión enfatiza la necesidad de mayor reconocimiento de esta condición ya que existe terapia farmacológica eficaz.

CONCEPTO Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es un trastorno del movimiento que se caracteriza por sensaciones desagradables

localizadas en extremidades inferiores que llevan a la imperiosa necesidad de moverlas. Ocurre en reposo y es de preferencia nocturna (1). Este síndrome altera frecuentemente la calidad del sueño al retardar su conciliación e interrumpirlo. La primera descripción médica del cuadro se atribuye al médico inglés Thomas Willis (2) (figura 1), quien en 1672 describió pacientes afectados en una época en que la práctica de la sangría era muy frecuente.



Figura 1. Sir Thomas Willis, multifacético médico inglés. Ya en 1672 describió en su libro "The London Practice of Physics" claramente el síndrome y trató a los primeros enfermos con laudano.

Tabla 1: Causas Secundarias de Síndrome de Piernas Inquietas

CAUSAS SECUNDARIAS DE SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS
<ul style="list-style-type: none"> · Uremia · Deficiencia de hierro con o sin anemia · Embarazo · Diabetes · Neuropatía periférica · Parkinsonismo

Karl Ekbom en 1945 publica una serie de ocho pacientes definiendo las características clásicas de la enfermedad (4). En 1995 se proponen por Walters y col (1) los criterios clínicos diagnósticos de este cuadro, los que son ampliamente aceptados en la actualidad, siendo revisados en una nueva versión el año 2003 (5).

La etiopatogenia no está aclarada. Existe acuerdo, sin embargo, en que probablemente es un trastorno del sistema nervioso central (SNC) a nivel subcortical y medular con alteración funcional de la neurotransmisión dopaminérgica (2). Actualmente se reconoce a la anemia y carencia de hierro como causas importantes de SPI (3).

FORMAS DEL SÍNDROME Y EPIDEMIOLOGÍA

Existe una forma idiopática de SPI y otra secundaria a patologías crónicas, destacando especialmente por su severidad, pacientes urémicos en diálisis (20-30%) (6, 7) (ver tabla 1). En estos casos ha sido motivo de interrupción de la diálisis en algunos enfermos por su aparición en el momento mismo del procedimiento (7). También es frecuente en diabetes, generalmente asociado a neuropatía; anemia, deficiencia de hierro con o sin anemia, y a otras polineuropatías (3). Se observa además en condiciones fisiológicas como el embarazo (12-30%) (3), atribuyéndose su presencia en estos casos a deficiencia de hierro y ácido fólico.

Según diversas comunicaciones, la frecuencia de la forma idiopática de SPI os-

cila entre 10-15% de la población general (3, 8). Aproximadamente 50% de los casos idiopáticos puede tener familiares afectados con un patrón autosómico dominante. En algunas familias se ha descrito anticipación genética (9), es decir, presencia de sintomatología más precoz y severa en generaciones sucesivas.

El SPI afecta tanto a hombres como mujeres. Sin embargo, en algunos estudios las mujeres tienden a estar más frecuente y severamente afectadas (8). El cuadro tiene un curso crónico, pudiendo haber exacerbaciones y remisiones las que rara vez son permanentes. En general el curso es progresivo, con acentuación de los síntomas en la edad de adulto mayor (3). En el 45% de los casos adultos se han iniciado los síntomas antes de los 20 años; y en el 13%, ya antes de los 10 años (3). En un 25% de los casos, la sintomatología afecta las extremidades superiores concomitantemente.

La más reciente investigación por entrevista telefónica a 1.800 personas mostró una frecuencia de 10% en la población general adulta (10). Este estudio es importante porque por primera vez se muestra el impacto del SPI en la calidad de vida de la persona afectada; destaca una clara mayor asociación con una peor condición de salud tanto física como mental de las personas que presentan el síndrome. El estudio REST (RLS Epidemiology Symptoms and Treatment) investigó la prevalencia, tasa de diagnóstico, síntomas e impacto en una población al azar de seis países (Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y Estados Unidos) (11). Se entrevistó a 16.202 pa-

cientes con SPI, de los cuales se obtuvo información completa en 15.391. El 2,7% de los entrevistados que completaron la encuesta presentaban síntomas moderados a severos al menos dos a tres veces por semana. A nivel primario, la prevalencia del diagnóstico alcanzó sólo al 0,25 % (11), por lo tanto aún en países desarrollados existe una falta de reconocimiento de la presencia del síndrome e incluso los correctamente diagnosticados no recibían terapia apropiada.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos básicos propuestos por Walters y col (1), y luego Allen y cols (5) son:

- 1.- Imperiosa necesidad de mover las piernas usualmente asociado con parestesias;
- 2.- Inquietud motora;
- 3.- Síntomas agravados o presentes exclusivamente en reposo con al menos alivio parcial y temporal al moverse; y
- 4.- Los síntomas empeoran en el atardecer o en la noche.

Elementos accesorios en el diagnóstico son la presencia de movimientos involuntarios periódicos de las extremidades durante el sueño (su acrónimo en inglés es PLMS), presentes en el 80% de los casos y detectados sólo por la polisomnografía. Menos frecuente es su correlato en vigilia correspondiendo al mismo tipo de movimientos involuntarios pero presentes durante el día (llamadas disk-

nesias de vigilia).

Ejemplos de preguntas para detectar el cuadro propuestas por Allen y cols (5) fueron:

- 1.- ¿Tiene usted sensaciones desagradables como hormigueos o dolor en las piernas cuando esta sentado o recostado?
- 2.- ¿Ha sentido una necesidad imperiosa y recurrente de mover las piernas cuando está sentado o recostado?
- 3.- ¿Son estas molestias, cuando están presentes, más intensas cuando está en reposo (sentado o recostado) en comparación a períodos de actividad?
- 4.- ¿Son más intensas estas sensaciones en la tarde o en la noche comparado con el día?

La severidad del cuadro puede ser evaluada por una escala de 10 ítems propuesta igualmente por Walters y col(1), que incluye 10 parámetros como intensidad de síntomas, necesidad de moverse, alivio obtenido, alteración del sueño asociada, cansancio derivado de estas molestias, frecuencia semanal, duración diaria, interferencia con actividades diarias y consecuencias en el ánimo. Cada uno de estos ítems se cuantifica de cero (nunca) a cuatro (muy severo).

En nuestro medio, el SPI es tan frecuente como en series internacionales, afectando en forma estimativa a un 13% de población adulta (12) y está marcadamente subdiagnosticado, incluso en enfermos que se reconocen como más frecuente y severamente afectados como son los pacientes con falla renal terminal. La sintomatología de estos enfermos no es reconocida como una entidad clínica propiamente tal y se atribuye erróneamente a otras causas como "nerviosismo", calambres, problemas dermatológicos, etcétera (13, 14).

REPERCUSIÓN DEL SÍNDROME EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

a.- SPI EN ADULTOS

La importancia de reconocer este cuadro radica, como lo destaca el reciente trabajo de Philips y col (10), en el impacto en la calidad de vida del paciente, pudiendo afectar la salud del individuo –tanto mental como general-, con una mayor incidencia de depresión tal como lo descrito por Rothdach y col (8) en una muestra de población adulta mayor. En el estudio de Philips y col. se encontró además una correlación de SPI en la población general con mayor sedentarismo, tabaquismo y en la vida laboral con la obtención de menores ingresos. Todas estas repercusiones están probablemente ligadas a la alteración en la calidad del sueño de los afectados lo que provoca un claro impacto psicológico, en forma similar a lo descrito en otros trastornos que afectan la calidad del sueño como la apnea del sueño y el insomnio (10).

Dos pacientes controlados por nosotros y que se quejaban de serias fallas atencionales y fallas de memoria, han descrito una clara mejoría en estos síntomas al tratar su SPI.

b.- SPI EN NIÑOS

En niños también tiene relevancia este trastorno, y así se ha postulado que un subgrupo de niños con déficit atencional e hiperactividad tendrían con mayor frecuencia SPI y alteraciones concomitantes del sueño (15).

El manejo con fármacos dopaminérgicos (levodopa y agonistas dopaminérgicos como pergolide) marcadamente mejoró no sólo el SPI, sino también el trastorno atencional en estos niños que no habían respondido a metilfenidato, y con buena

respuesta mantenida por un período de tres años al menos (15). Se ha planteado que el defecto atencional de estos pacientes sería debido al trastorno del sueño provocado por el SPI, o que existiera un mecanismo similar en ambos cuadros, lo que estaría en relación a un defecto dopaminérgico común en la patogenia de estos trastornos (15).

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de SPI no está aclarada, pero hay consenso en atribuir su presencia a un trastorno del sistema nervioso central (SNC) de tipo funcional y que involucra la transmisión dopaminérgica a nivel subcortical y especialmente medular (3, 12).

a.- EVIDENCIA NEUROFISIOLÓGICA

Estudios electrofisiológicos, midiendo potenciales pre-movimiento (potencial Bereitschafts) a nivel cortical, han mostrado su ausencia en los movimientos involuntarios que pueden acompañar al SPI en vigilia (llamados diskinesias de vigilia), lo que implica su origen subcortical (16). Por otro lado, una investigación reciente que empleó estimulación magnética transcranial en estos enfermos mostró que a nivel cortical existe un menor periodo silente previo a la aparición del movimiento gatillado por la estimulación comparado con sujetos controles, lo que reflejaría la presencia de desinhibición de neuronas de la corteza motora (17). Esto se normaliza transitoriamente al usar fármacos dopaminérgicos como levodopa (18). A nivel medular se ha demostrado la presencia de reflejos polisinápticos hiperexcitables, tanto en SPI como en los movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS),

implicando una desinhibición de vías inhibitorias descendentes que normalmente están presentes a nivel medular (19). Existe evidencia que en el control de estos reflejos de origen medular están involucrados mecanismos dopaminérgicos (19, 20).

b.- NEUROIMÁGENES

Los estudios de imágenes con PET Scan, evaluando la neurotransmisión dopaminérgica han mostrado una leve menor afinidad de receptores estriatales a través del empleo de marcadores como 18F fluorodopa y 11C raclopride, y no una clara deficiencia de dopamina estriatal como la que se observa en la enfermedad de Parkinson (21, 22). Esto, sumado a la reconocida eficacia en ensayos placebo control de drogas que mejoran la transmisión dopaminérgica como levodopa y agonistas (3), apoya la existencia de un defecto dopaminérgico en la patogenia del cuadro.

b.- ROL DEL HIERRO

Investigaciones recientes han implicado la presencia de bajos niveles de ferritina y altos niveles de transferrina en líquido cefalorraquídeo (LCR) (estando normales los valores séricos de ferritina y transferrina), como indicadores de un bajo nivel de hierro cerebral en pacientes con la forma idiopática de SPI. Esta alteración en la homeostasis del hierro cerebral podría afectar secundariamente la transmisión dopaminérgica (23, 24). Un reciente estudio neuropatológico en siete pacientes portadores de SPI, ha mostrado que neuronas mesencefálicas dopaminérgicas tienen una cantidad reducida de receptores para transferrina y son deficientes en hierro (25), pero sin pérdida neuronal. Las neuronas nigrales

que sintetizan dopamina requieren hierro para una síntesis normal. El hierro es cofactor de la enzima tiroxina hidroxilasa, la que es un paso limitante en la síntesis de dopamina. Todos estos hechos apoyan un rol patogénico del hierro en la disfunción dopaminérgica subyacente en el SPI.

PATOGENIA DEL SPI ASOCIADO A UREMIA

En la patogenia de SPI asociado a uremia se han involucrado, aunque en forma poco consistente, tanto la presencia de anemia como la carencia de hierro y niveles bajos de PTHi (5, 26); sin embargo, ninguno de estos parámetros se correlacionaron con la presencia de SPI en un estudio nacional, salvo el compromiso significativamente más frecuente y severo en mujeres. Se considera que el SPI de los pacientes urémicos está claramente asociado a la condición de uremia per se, y no al procedimiento de diálisis mismo (3). La mayor afectación de pacientes urémicos se ha interpretado también como debida a una mayor susceptibilidad genética de este subgrupo de pacientes que, bajo las condiciones de uremia, harían más fácilmente el SPI (7). Pero en el estudio nacional no se evaluó específicamente los antecedentes familiares en los pacientes urémicos, como tampoco en los dos trabajos más recientes que analizan el SPI en estos enfermos (5, 7). Esta hipótesis se fundamenta en que la sintomatología de SPI, tanto en la forma idiopática como urética, es en todo similar, así como la favorable respuesta farmacológica a levodopa. Estos hechos podrían indicar que el SPI asociado a uremia puede ser una forma idiopática desenmascarada por el estado urémico (7). Otro factor en estos pacientes es la

frecuente asociación a neuropatía periférica, presente hasta en un 65% de pacientes urémicos (7). Sin embargo, tanto la comunicación de Collado-Seidel y col (6), como la de Winkelman y col (7), así como la información disponible en nuestro medio (si bien no se realizaron estudios electrofisiológicos), muestran que no existe una clara asociación de la presencia de neuropatía y SPI. En nuestro estudio, 10 de 43 enfermos tenía signos clínicos de neuropatía, mientras que sólo 1 de 32 en el estudio de Collado-Seidel y col(6), incluso usando electromiografía y velocidad de conducción.

El diagnóstico de SPI es anamnésico y basado en los síntomas del enfermo con todas las limitantes de la falta de objetividad, y en la dificultad en ocasiones de hacer un claro diagnóstico diferencial, porque las molestias pueden ser de difícil descripción para el paciente. Esto explica probablemente la alta frecuencia del SPI en estudios más antiguos (hasta un 29% de la población) (27) que usaron como metodología cuestionarios y no entrevistas directas por un médico, quien está en mejores condiciones para efectuar el diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los cuadros que generalmente confunden son los calambres y el síndrome de pies ardientes o disestesia en polineuropatías, las que no se alivian con el movimiento como en el caso de SPI, no tienen un ritmo circadiano claro y no se asocian a inquietud motora. Sin embargo, los pacientes con polineuropatías pueden tener ambos síntomas tanto neuropáticos como de SPI. El paciente atribuye muchas veces sus molestias a "nerviosismo" y no las considera anormales, por lo que no

consulta. Acatisia es otro diagnóstico diferencial importante. En este cuadro, el paciente manifiesta la necesidad de moverse por una intranquilidad que siente interiormente y, no localizada físicamente, no tiene el ritmo circadiano característico del SPI, ya que se presenta durante todo el día y generalmente existe el antecedente del uso de neurolépticos (13).

ESTUDIO LABORATORIO

En la evaluación de un paciente con SPI es necesario solicitar un mínimo estudio de laboratorio para descartar patologías que pueden provocar el cuadro y que ya han sido mencionadas (tabla 2). Así debe solicitarse estudios de glicemia, función renal, hemograma y niveles de ferritina; y si la historia y el examen neurológico sugieren la presencia de una neuropatía periférica, debe realizarse una electromiografía y velocidad de conducción. Recientemente la evaluación cuantitativa de la sensibilidad térmica se ha planteado como un test más sensible en revelar la presencia de neuropatía periférica (de fibra delgada) en enfermos catalogados como idiopáticos y que presentan un examen neurológico y estudio electrofisiológico convencional (EMG y velocidad de conducción) normal (28). Sin embargo, sigue existiendo un grupo de pacientes con SPI en quienes toda esta evaluación

es normal, correspondiendo al grupo de pacientes con inicio más precoz de síntomas sin presencia de dolor y con historia familiar positiva (29).

ROL DEL POLISOMNOGRAMA (PSG)

Es útil en determinar la presencia y evaluar la severidad de movimientos involuntarios de extremidades presentes en el sueño que se observan en cerca de 80% de los pacientes con SPI (3). En general, existe una correlación entre la frecuencia de PLMS (índice de PLMS= N° de PLMS por hora de sueño) y la severidad de SPI; en casos severos, el índice es > 25. Este examen no se considera indispensable en el diagnóstico de SPI (3), sino que sería útil en casos poco claros y para evaluar la severidad de la repercusión en el sueño. También la PSG ha sido utilizada para evaluar más objetivamente la respuesta terapéutica en ensayos clínicos de levodopa y agonistas dopaminérgicos en pacientes con SPI (29, 30).

TRATAMIENTO

a.- MEDIDAS GENERALES

En el manejo de SPI en los casos leves puede bastar con intentar medidas dietéticas y modificación de hábitos, evitando o reduciendo factores que claramente

acentúan síntomas como exceso de cafeína, tabaco o alcohol, y evitar el sedentarismo así como ciertos medicamentos de efecto bloqueador dopaminérgico como metoclopramida y neurolépticos que pueden inducir o agravar el cuadro (3) (ver tabla 3).

b.- TERAPIA ESPECÍFICA

En pacientes más afectados, las alternativas terapéuticas de más reconocida eficacia en ensayos clínicos doble ciego y placebo control son levodopa y los agonistas dopaminérgicos como pergolide, pramipexole, ropinirole y cabergolina (30-34) (Tabla 4). Sólo levodopa se ha mostrado como útil y segura de usar en pacientes urémicos en ensayos controlados con placebo (30). Un estudio nuestro abierto mostró utilidad de pramipexole en pacientes renales en diálisis (35). Un inconveniente que parece ser común a las diversas formas de terapia dopaminérgica es la aparición del fenómeno de potenciación de síntomas, lo que implica la aparición más precoz en el día y con mayor intensidad de los síntomas. Esto es más frecuente con el uso de levodopa, especialmente cuando se sobrepasa los 300 mg/día, recomendándose en estos casos el reemplazo total o parcial por agonistas. Otro fenómeno común con el uso de levodopa corriente es el fenómeno de rebote nocturno, es decir, la re-

Tabla 2:

ESTUDIO LABORATORIO BÁSICO	ESTUDIO OPCIONAL
· Hemograma	· Electromiografía y velocidad de conducción
· Ferritina sérica y capacidad total fijación de hierro	· Estudio de fibra fina (umbral de sensibilidad térmica)
· Pruebas tiroideas	· Polisomnograma
· Función renal	
· Glicemia	

Tabla 3:

DROGAS QUE EXACERBAN SÍNTOMAS
· Cafeína
· Neurolépticos
· Antidepresivos tricíclicos
· Inhibidores selectivos recaptación serotonina
· Metoclopramida
· Antihistamínicos

Tabla 4:

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: DROGAS MÁS USADAS EN EL SÍNDROME PIERNAS INQUIETAS		
NOMBRE GENÉRICO	DOSIS DIARIA RANGO	REACCIÓN ADVERSA
Levodopa/ Benserazida	50-200/12.5-50	Náuseas/vómitos
Levodopa/ Carbidopa	62.5-250/6.25-25	Rebote-Potenciación
Levodopa /Carbidopa Liberación Controlada	100/25- 200/50	Iguales
Levodopa/ Benserazida HBS	100/25	Iguales
Pergolide	0.05-1mg	Náusea, vómito, somnolencia Hipotensión
		REBOTE-POTENCIACIÓN
Pramipexole	0.125-1.5 mg	Iguales
Ropinirole	0.125-5.0 mg	Iguales
Cabergolina	0.5-2 mg	
Clonazepam	0.25-2 mg	Somnolencia, efecto hang-over. Potencial dependencia
Gabapentina	300mg-2.4 gr	Náuseas, sedación, ataxia
Clonidina	0.1-0.3 mg	Hipotensión, sedación

aparición de los síntomas en las primeras horas de la madrugada, lo que reflejaría la menor vida media de levodopa. Esto es superable con la asociación de una dosis de levodopa de liberación sostenida a la dosis corriente al momento de acostarse, teniendo precaución de no sobrepasar 300 mg/día. El uso aislado de levodopa de liberación controlada no es recomendable, ya que no logra controlar los síntomas más precoces del enfermo (3).

Clonazepam también ha mostrado utilidad tanto en pacientes urémicos como en la forma idiopática, pero en ensayos no controlados (3, 36). En casos severos resistentes a fármacos dopaminérgicos se pueden emplear, especialmente en la forma idiopática, opioides (la primera droga usada por Thomas Willis en el siglo XVII) los que han sido efectivos en ensayos controlados (37), aunque hay que considerar los riesgos de tolerancia

y adicción. Finalmente, anticonvulsivantes como carbamazepina también han mostrado utilidad en ensayos placebo control (38), y gabapentina (300-2.400 mg/día) ha sido útil en ensayos placebo control (39) en formas de SPI en que predomina el dolor y es probablemente el anticonvulsivante de elección en el manejo de SPI. En algunos pacientes más severos es necesario una asociación o combinación de

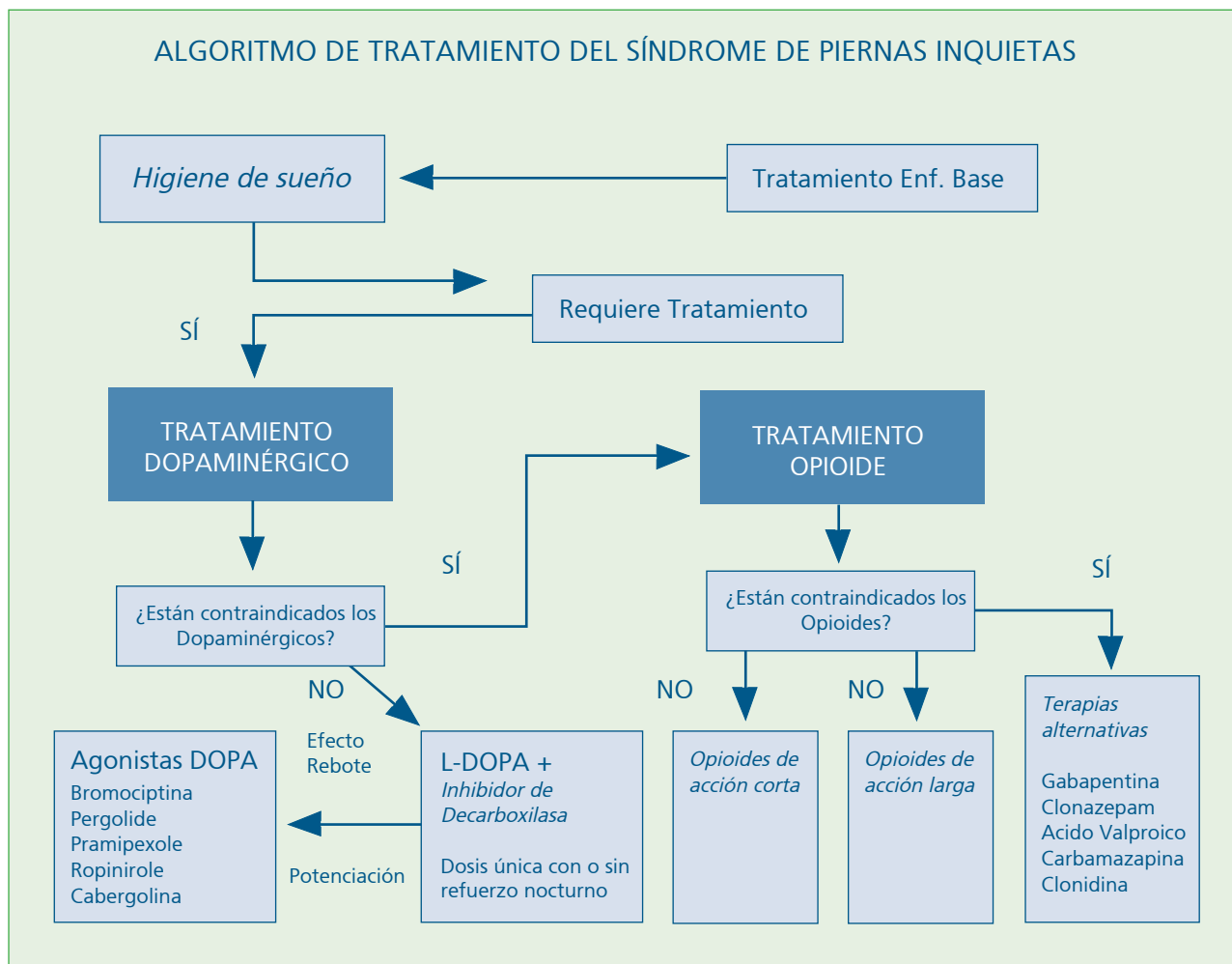


Figura 2

los medicamentos mencionados por períodos de meses.

c.- TERAPIA CON HIERRO

Según la recomendación de la Sociedad de Piernas Inquietas de Estados Unidos, ya que el SPI puede ser la única indicación de una deficiencia de hierro, se debe chequear a todo paciente con una ferritina sérica. Si el valor es anormal (< 20 mcg/dl) o el porcentaje de saturación es bajo, debe buscarse una causa de pérdida de hierro. Niveles de ferritina sérica < 45 se han asociado a una mayor severidad de síntomas. Se trata con sulfato ferroso 325 mg, tres veces al día, más 100 a 200 mg de vitamina C. Debe controlarse niveles de ferritina cada 3-4 meses y luego cada 3-6 meses, hasta que estos sean > de 50 mcg/dl, y el porcentaje de saturación > 20%.

Uso de antidepressivos: la mayoría de antidepressivos tiene acción vía mecanismos serotoninérgicos o noradrenérgicos. Pueden exacerbar el SPI y la presencia de PLMS, pero paradójicamente algunas veces son útiles en las formas dolorosas de SPI cuando hay pocos PLMS. Bupropión, de acción dopaminérgica, al contrario de otros antidepressivos, suprime los PLMS.

Se adjunta información sobre dosis más usadas de los distintos fármacos (ver tabla 3) y un algoritmo de tratamiento modificado de una revisión reciente de Collado-Seidel et al (3) (figura 2).

CONCLUSIÓN

El objetivo de esta presentación ha sido enfatizar la necesidad de mayor reconocimiento médico de esta condición en nuestro medio, tanto a nivel de medicina general como en especialidades, ya que existe terapia farmacológica eficaz que puede beneficiar a estos pacientes, quienes pue-

den estar realmente incapacitados por esta aparentemente irrelevante patología.

BIBLIOGRAFÍA

1> Walters AS. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10: 634-652.

2> Winkelmann J. Restless Legs Syndrome (History of Neurology: Seminal citations). *Arch Neurol* 1999;56:1526-1527.

3> Collado-Seidel V, Winkelmann J, Trenkwalder C. Aetiology and Treatment of Restless Legs Syndrome. *CNS Drugs* 1999;12: 9-20.

4> Ekblom K. Restless Legs Syndrome. *Acta Med Scand* 1945; 158:4-122.

5> Allen R, Picchietti D, Hening W et al. Restless Legs Syndrome diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. *Sleep Med* 2003; 4:101-19.

6> Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand G, Oertel W, Trenkwalder C. Clinical and Biochemical Findings in Uremic Patients With and Without Restless Legs Syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:324-328.

7> Winkelmann J, Chertow G, Lazarus J. Restless Legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-378.

8> Rothdach A, Trenkwalder C, Habershtock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. *Neurology* 2000; 54:1064-1068.

9> Trenkwalder C, Collado-Seidel V,

Gasser T, Oertel W. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996; 11:389-394.

10> Philips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening W, Purvis C. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Arch Int Med* 2000; 160:2137-2141

11> Hening W, Montplaisir J, Walters A, Allen R. Impact of RLS on sleep (the REST (RLS Epidemiology Symptoms and Treatment study in primary care). Presentation at the Annual Meeting of the American Sleep Society, Chicago, USA. 3-8 Junio 2003.

12> Miranda M, Araya F, Castillo JL, Duran C, Gonzalez F, Aris L. Síndrome de Piernas Inquietas: estimación de su frecuencia en la población general y en pacientes urémicos en diálisis. *Rev Med Chile*.

13> Sawle G. Movement Disorders during Sleep. En Sawle G. *Movement Disorders in Clinical Practice*. Oxford. Isis Medical Media. 1999.159-165.

14> Gimenez Roldan S, Mateo M. Restless Legs Syndrome and Related Movement Disorders. En Tolosa E, Koller W, Gershanik O. Eds. *Differential Diagnosis and Treatment of Movement Disorders*. Boston. Butterworth-Heinemann. 1998:137-146.

15> Walters A, Mandelbaum D, Lewin D, Kuler S, Enland S, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatr Neurol* 2000 22; 182-186.

- 16> Trenkwalder C, Bucher S, Oertel W, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 69:95-103.
- 17> Entezan-taher M, Singleton J, Jones C, Meekins G, Petejan J, Smith A. Changes in excitability of motor cortical circuitry in RLS. *Neurology* 1999; 53:1201-1206.
- 19> Stiasny K, Haeske H, Mueller H, Braune H, Oertel W. Influence of levodopa on cortical silent period in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15 (suppl 3).80.
- 19> Bara-Jiménez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54:1609-1616.
- 20> Lindvall O, Bjorklund A, Akagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 1983; 14:255-260.
- 21> Turjanski N, Lees A, Brooks D. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. 18F-dopa and 11C-raclopride studies. *Neurology* 1999; 52:932-937.
- 22> Routinen H, Partinen M, Hublin C, Bergman J. An F-dopa PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:502-504.
- 23> Earley C, Connors J, Allen R. RLS patients have abnormally reduced CSF ferritin compared to normal controls *Neurology* 1999; 52 (suppl 2) A111-112.
- 24> Earley C, Connors J, Beard J, Melecki A, Epstein P, Allen R. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in RLS. *Neurology* 2000; 54:1698-1700.
- 25> Connor R, Boyer P, Menzies S, Dellinger B, Allen R, Earle C. Neuropathological examination suggests impaired iron acquisition in RLS. *Neurology* 2003; 61:304-309.
- 26> Roger S, Harris d, Stewart J. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991; 337:1551.
- 27> Strang R. The symptoms of Restless Legs. *Med J Aust* 1967; 1:1211-1213.
- 28> Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemmi R, Quattrini A et al. Evidence of Peripheral Neuropathy in Primary Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9.
- 29> Polidefkis M, Allen R, Hauer P, Earley C, Griffin J, Mc Arthur J. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-1121.
- 30> Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter J, Swarcz J, Kohnen R et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic Restless legs Syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18:681-688.
- 31> Earley C, Yaffee J, Allen R. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51:1599-1602.
- 32> Montplaisir J, Nicolas A, Denesia R, Gomez-Mancilla. Restless legs syndrome improved by pramipexole. A double-blind randomised trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
- 33> Trenkwalder C, García-Borreguero D, Montagna P et al. Ropinirole in the treatment of Restless Legs Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75; 92-97
- 34> Zucconi M, Oldani A, Castronovo C, Ferini-Strambi. Cabergoline for restless legs syndrome. *Sleep* 2003; 26:815-818.
- 35> Miranda M, Kagi M, Fabres L et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs patients undergoing dialysis. *Neurology* 2004; 62:631-632.
- 36> Read D, Feest T, Nassim M. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *B M J* 1981; 283:885-886.
- 37> Walters A, Wagner M, Hening W, Grasing K, Mills R, Chokroverty S et al. Successful treatment of idiopathic restless legs syndrome in a randomised double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16:327-332.
- 38> Telstad W, Sorensen O, Larsen S. Treatment of restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study *B M J* 1984;288:444-446.
- 39> García- Borregueroi D, Larrosa E, De la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernández. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. A double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59:1573-1579.